

## **NASKAH PUBLIKASI**

### **UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*) JANTAN GALUR SWISS**



**LARA AMIYATI**

**I11109048**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK  
2015**

LEMBAR PENGESAHAN  
NASKAH PUBLIKASI

UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK  
(*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) TERHADAP MENCIT (*Mus musculus*)  
JANTAN GALUR SWISS

TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA

LARA AMIYATI

NIM: I11109048

DISETUJUI OLEH

PEMBIMBING UTAMA

M. Andrie, M.Sc, Apt.  
NIP. 198105082008011008

PEMBIMBING UTAMA

dr. Nawangsari, M.Biomed  
NIP. 198105102008012017

PENGUJI PERTAMA

dr. Ita Armyanti  
NIP. 198110042008012011

PENGUJI KEDUA

dr.lit Fitrianingrum  
NIP. 19820722 200812202

MENGETAHUI,

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA



dr. Arif Wicaksono, M.Biomed  
NIP. 198310302008121002

**UJI AKTIVITAS ANALGETIK EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR  
BEBEK (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) TERHADAP MENCIT  
(*Mus musculus*) JANTAN GALUR SWISS**

Lara Amiyati<sup>1</sup>; Muhammad Andrie<sup>2</sup>; Nawangsari<sup>3</sup>

**Intisari**

**Latar Belakang:** Nyeri merupakan salah satu alasan penggunaan Anti-inflamasi non-steroid (AINS) sebagai analgetik secara luas terutama pada kalangan usia lanjut. Sebesar 3%-12% dari penggunaan AINS secara reguler meningkatkan efek samping obat (*adverse drug reaction*). Tanaman daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) merupakan tanaman yang sejak dulu dikenal masyarakat dan digunakan untuk mengobati nyeri. Penelitian menunjukkan bahwa daun cocor bebek memiliki aktivitas sebagai analgetik. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan galur Swiss. **Metodologi:** Daun cocor bebek diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Ekstrak yang diperoleh dilakukan uji fitokimia dan uji aktivitas analgetik dengan menginduksi nyeri menggunakan asam asetat secara i.p. untuk menimbulkan *writing refleks*. Kontrol positif yang digunakan adalah aspirin dan kontrol negatif yang digunakan adalah CMC 0,5%. **Hasil:** Uji fitokimia ekstrak etanol daun cocor bebek mengandung flavonoid, steroid, fenol dan tanin. Dosis efektif dalam menghambat jumlah geliat mencit adalah dosis I ( $p < 0,05$ ). **Kesimpulan:** Ekstrak etanol daun cocor bebek memiliki aktivitas analgetik terhadap mencit jantan galur Swiss.

Kata Kunci: Analgetik, ekstrak etanol daun cocor bebek, Aspirin

---

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
- 2) Program Studi Farmasi, Fakultas kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Histologi, Fakultas kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat

**ANALGESIC ACTIVITY OF COCOR BEBEK (*Kalanchoe pinnata* (Lam.)  
Pers.) LEAF ETHANOL EXTRACT AGAINST (*Mus musculus*)  
SWISS STRAIN MALE MICE**

. Lara Amiyati<sup>1</sup>; Muhammad Andrie<sup>2</sup>; Nawangsari<sup>3</sup>

**Abstract**

**Background:** Pain is one of the reasons the use AINS extensively as an analgesic especially in geriatric. 3%-12% of regular NSAIDs use increases adverse drug reaction. Cocor bebek leaves (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) is the common plant to treat pain since been long time. Research shows that cocor bebek leaves having the activity as analgesic. **Objective:** This research aims to know the activity of ethanol extracts of leaves analgesic cocor bebek against the mice (*Mus musculus*) swiss male. **Methodology:** Cocor bebek leaves extracted by maseration method using of ethanol 70%. The extract obtained was conducted test phytochemicals and analgesic with assay activity induces pain using acetic acid in i.p to cause writing reflex. Control positive used is aspirin and control negative used is CMC 0,5%. **Results:** Test phytochemical extract ethanol cocor bebek contains flavonoids, steroids, phenol and tannis. Doses effective inhibiting the number of writing reflex is doses I ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** Ethanol extracts of leaves cocor bebek having the activity of analgesic againts Swiss strain male mice.

*Keywords: analgesic, extract ethanol cocor bebek leaves, aspirin.*

- 
- 1) Medical School, Faculty of medicine, University of Tanjungpura, West Kalimantan.
  - 2) Pharmacy School, Faculty of medicine, University of Tanjungpura, West Kalimantan.
  - 3) Department of Histology, Faculty of medicine, University of Tanjungpura, West Kalimantan.

## LATAR BELAKANG

Efek samping obat (*adverse drug reaction*) merupakan respon obat terhadap dosis lazim yang digunakan dengan tujuan profilaksis, diagnosis maupun terapi yang bersifat membahayakan atau tidak diharapkan ketika digunakan secara reguler dan Anti-inflamasi non-steroid (AINS) sebesar 15-30% meningkatkan resiko terjadinya efek samping obat karena penggunaan yang luas sebagai analgetik terutama pada kalangan usia lanjut.<sup>1,2</sup> Efek samping obat menyebabkan 3%-12% pasien usia lanjut dirawat di rumah sakit di AS dan Eropa karena penggunaan multi obat dan perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang berhubungan dengan faktor usia.<sup>3,4</sup> Sebanyak 30% pasien usia lanjut dilaporkan dirawat di rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo disebabkan oleh efek samping obat dengan manifestasi klinik terbanyak berupa gejala saluran pencernaan seperti perdarahan saluran cerna, nyeri perut serta mual dan muntah yang disebabkan oleh penggunaan AINS.<sup>5,6</sup>

Tanaman cocor bebek merupakan tanaman yang biasa digunakan sebagai analgetik dalam pengobatan tradisional untuk mengobati sakit kepala, batuk, neuralgia, rematik serta nyeri tulang dan berdasarkan penelitian yang dilaporkan oleh Afzal *et al.*, pada tahun 2012, daun cocor bebek yang biasa digunakan dalam pengobatan tradisional di negara-negara Asia termasuk Indonesia positif memiliki efek analgetik dengan adanya kandungan flavonoid dan steroid di dalam daun cocor bebek.<sup>7,8,9</sup> Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian yang serupa dengan menggunakan mencit (*Mus musculus*) jantan galur Swiss dan aspirin sebagai kontrol positif yang merupakan standar dalam menilai obat analgetik sejenis.<sup>2</sup> Serta menggunakan etanol sebagai pelarut dengan tujuan untuk melarutkan senyawa yang bersifat polar seperti flavonoid, fenol dan steroid yang bersifat nonpolar yang diduga memiliki efek analgetik. Diharapkan dengan dipilihnya etanol sebagai pelarut dalam penelitian ini dapat lebih banyak menarik metabolit sekunder dan tahan disimpan dalam waktu yang cukup lama.

## **BAHAN DAN METODE**

### **Bahan**

Daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.), aquades, aluminium foil, aspirin 500mg, etanol 70%, asam asetat 0,1 %, CMC 0,5%, kertas saring, pereaksi Mayer, peraksi Dragendroff, pereaksi Wagner, HCl pekat, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, asam asetat anhidrat. FeCl<sub>3</sub> 1%, FeCl<sub>3</sub> 3%, pita Mg, gelatin 2%.

### **Alat**

Gunting, nampan, oven, *vacumrotary evaporator*, *waterbath*, blender, toples kaca, lemari pendingin, batang pengaduk, corong kaca, gelas ukur 1 L, gelas beker 1 L, labu ukur 10 mL, labu ukur, 25 mL, labu ukur 50 mL, erlemeyer, tabung reaksi, cawan petri, *object glass*, inkubator, spatula, pipet tetes, *hot plate*, krusibel porselen, mikroskop, pembakar bunsen.

### **Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit jantan galur Swiss yang dikembangbiakkan dari peternakan hewan coba D'city rats di Pontianak.

## **METODE**

### **Pengolahan Sampel dan Pengambilan Sampel**

Daun cocor bebek diambil dari pohonnya pada pagi hari di Jalan Kebangkitan Nasional Kelurahan Batu Layang Kecamatan Pontianak Utara Kota Pontianak dan langsung dicuci dengan air PDAM sampai bersih. Selanjutnya daun ditiriskan diatas kertas HVS dan kemudian dimasukkan kedalam oven dengan suhu 55°C. Daun yang telah kering tersebut dihaluskan menggunakan blender untuk mempermudah proses maserasi.

### **Ekstraksi**

Sebanyak 537 gram serbuk simplisia daun cocor bebek dimaserasi dalam etanol 70% hingga seluruh simplisia terendam selama 24 jam. Selanjutnya disaring dengan kertas saring hingga diperoleh filtrat dan ampas. Ampas Kemudian, dimaserasi kembali dalam etanol 70% selama 24 jam. Setelah itu, disaring lagi untuk mendapatkan filtrat dan ampas. Hal yang sama dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan dengan rata-rata penambahan pelarut sebesar 1,5 L. Filtrat yang didapat diuapkan menggunakan *vacumrotary evaporator*.

### **Pemeriksaan Kadar Air**

Ektrak yang didapat dilakukan pemeriksaan kadar air untuk menentukan jenis ekstrak tersebut tergolong kering, kental atau cair.

### **Skrining Fitokimia**

Pemeriksaan fitokimia dilakukan terhadap alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin dan steroid/triterpenoid.

### **Pembuatan Larutan Uji**

Larutan stok konsentrasi 300 mg/mL dibuat dengan cara melarutkan sebanyak 3,7 mg ekstrak ke dalam 5 mL CMC dan ditambahkan dengan aquadest hingga volumenya 50 mL. Larutan stok tersebut kemudian diencerkan sebagai larutan uji dengan masing-masing konsentrasi 100, 200, dan 300 mg/mL.

### **Kontrol**

Kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini adalah aspirin 54 mg/kgBB, sedangkan kontrol negatif yang digunakan adalah CMC 0,5%.

### **Uji Aktivitas Analgetik**

Hewan coba dipuaskan sebelumnya selama 6 jam dengan tetap diberi minum. Masing-masing hewan coba diberikan perlakuan sesuai dengan dosis yang telah ditentukan dengan menggunakan sonde. Pemberian dosis untuk setiap perlakuan hanya diberikan satu kali pada setiap kelompok dan ditunggu selama 30 menit untuk menimbulkan efek analgetik.

Untuk mengevaluasi aktivitas analgetik terhadap hewan coba, maka diinjeksikan asam asetat 0,1% dengan volume pemberian 1 mL tiap 20 gram BB hewan coba yang diberikan secara i.p untuk menimbulkan nyeri pada hewan coba yang ditandai dengan adanya *writing refleks*, untuk kemudian diamati selama 30 menit.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Pengambilan Sampel dan Pengolahan Sampel**

Daun cocor bebek yang digunakan sebagai sampel pada penelitian ini diperoleh dari lahan yang berada di Jalan Kebangkitan Nasional Kelurahan Batu Layang Kecamatan Pontianak Utara Kota Pontianak. Daun yang didapat kemudian dilakukan sortasi basah, pencucian, pengeringan, dan penghalusan hingga didapatkan serbuk simplisia.

### **Ekstraksi Serbuk Simplisia Daun Cocor Bebek**

Penyarian simplisia daun cocor bebek menggunakan metode maserasi. Sebanyak 500 gram serbuk simplisia direndam di dalam pelarut selama 3 kali 24 jam dan menghasilkan fitrat 2,5 L. Metode maserasi dipilih karena cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Proses perendaman menyebabkan cairan penyari menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung metabolit sekunder, metabolit sekunder akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel, maka larutan yang



lebih pekat akan keluar sel membawa metabolit sekunder. Proses ini terus berulang sampai terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di dalam dan di luar sel. Pelarut yang digunakan sebagai cairan penyari adalah etanol 70%. Etanol digunakan sebagai pelarut karena dapat bersifat polar sehingga dapat menarik senyawa fenol, flavonoid, tanin, dan steroid.

Filtrat yang didapat kemudian dipisahkan dengan pelarutnya menggunakan alat *vacuum rotary evaporator*. Suhu yang digunakan adalah 55°C dengan laju putaran sebesar 30-80 rpm. Ekstrak yang terbentuk sebanyak 25,2 gram kemudian disimpan di dalam wadah kaca yang telah dibungkus dengan aluminium foil di dalam lemari pendingin agar terhindar dari cahaya.

#### **Pemeriksaan Kadar Air**

Berdasarkan hasil pengujian susut pengeringan dengan berat ekstrak sebesar 1,0287 gram diperoleh kadar air rata-rata ekstrak daun cocor bebek adalah  $\pm 2,58$ . Dengan demikian maka ekstrak ini termasuk kedalam ekstrak kental karena mempunyai kadar air 5%-30%.<sup>10</sup>

#### **Skrining Fitokimia**

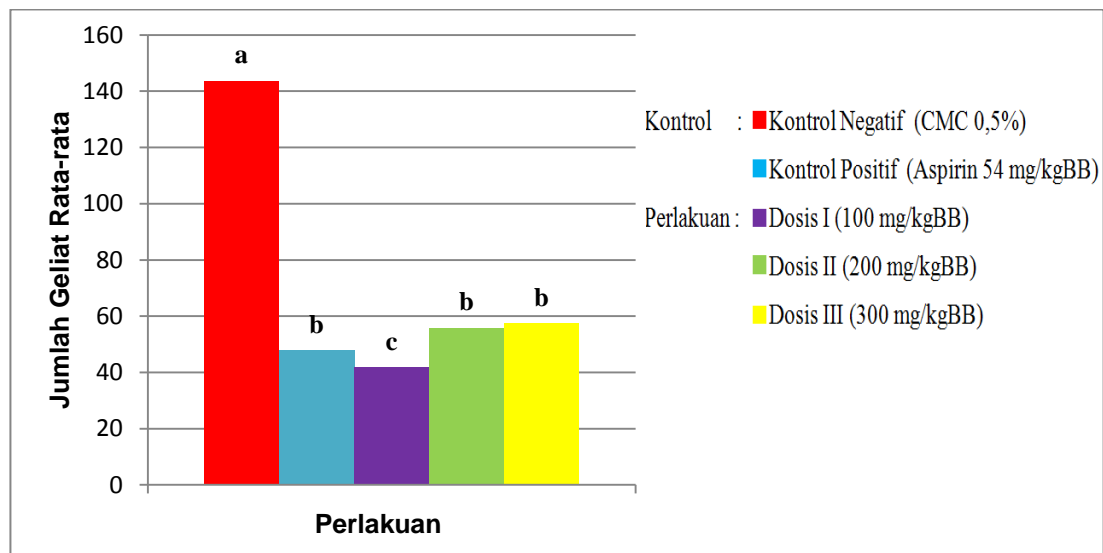
Berdasarkan skrining fitokimia ekstrak etanol daun cocor bebek diperoleh hasil positif pada fenol, flavonoid, tanin dan steroid. Sementara untuk alkaloid dan triterpenoid hasilnya negatif.

**Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Cocor Bebek (Data Primer, 2014).**

<b>Skrining Fitokimia</b>	<b>Pereaksi</b>	<b>Reaksi</b>	<b>Keterangan</b>
<b>Alkaloid</b>	Pereaksi Dragendroff	Endapan putih	-
	Pereaksi Mayer	Endapan Putih	-
	Pereaksi Wagner	Endapan Coklat	-
<b>Fenol</b>	FeCl <sub>3</sub> 3%	Warna hitam	+
<b>Flavonoid</b>	Mg + HCl pekat	Warna kuning atau merah	+
<b>Saponin</b>	Aquades Panas	Busa	-
<b>Steroid</b>	Asam asetat anhidrat + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pekat	Cincin hijau	+
<b>Tanin</b>	Gelatin 2%	Endapan putih	+
<b>Triterpenoid</b>	Asam asetat anhidrat + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pekat	Cincin merah	-

#### **Aktivitas Analgetik Daun Cocor Bebek**

Berdasarkan hasil pengamatan uji aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap mencit jantan galur Swiss, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan antar seluruh kelompok perlakuan aktivitas analgetik terhadap kontrol negatif, yang berarti bahwa seluruh kelompok perlakuan memiliki aktivitas analgetik ( $p < 0,05$ ). Dari ketiga dosis, dosis kedua dan ketiga tidak berbeda secara signifikan ( $p > 0,05$ ) namun dosis pertama memiliki perbedaan secara signifikan terhadap dosis kedua dan dosis ketiga, dimana dosis pertama menunjukkan jumlah geliat lebih sedikit dibandingkan dosis kedua dan ketiga ( $p < 0,05$ ). Sedangkan dosis kedua dan dosis ketiga tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ). Pada perlakuan dosis pertama, kedua dan ketiga berbeda secara signifikan dengan kontrol positif yang artinya bahwa kelompok pertama memiliki aktivitas analgetik sebanding dengan kontrol positif ( $p > 0,05$ ).



**Gambar 26. Grafik Uji Aktivitas Analgetik Ekstrak Daun Cocor Bebek.** Data jumlah geliat diuji menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan ke *Post-Hoc LSD*. Terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Kelompok perlakuan dosis I berbeda secara signifikan terhadap kelompok perlakuan dosis II dan dosis III ( $p > 0,05$ ). Keterangan: Huruf (a, b, c) yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan.

Berdasarkan hasil percobaan uji aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap mencit jantan galur Swiss yang diberikan dosis secara per oral menggunakan sonde, diduga terdapat perbedaan efek yang ditimbulkan dari dosis bertingkat yang berbeda. Hal ini diduga dipengaruhi oleh mekanisme interaksi obat. Interaksi obat dapat terjadi antara suatu obat dengan obat lain (interaksi obat-obat), interaksi obat dengan makanan (interaksi obat-makanan), dan interaksi obat dengan unsur-unsur atau senyawa kimia lainnya. Sedangkan interaksi farmasetik adalah interaksi yang terjadi diluar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (inkompetibel), interaksi ini menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan, perubahan warna, bau dan lain-lain. <sup>4,5,17,20,24</sup>

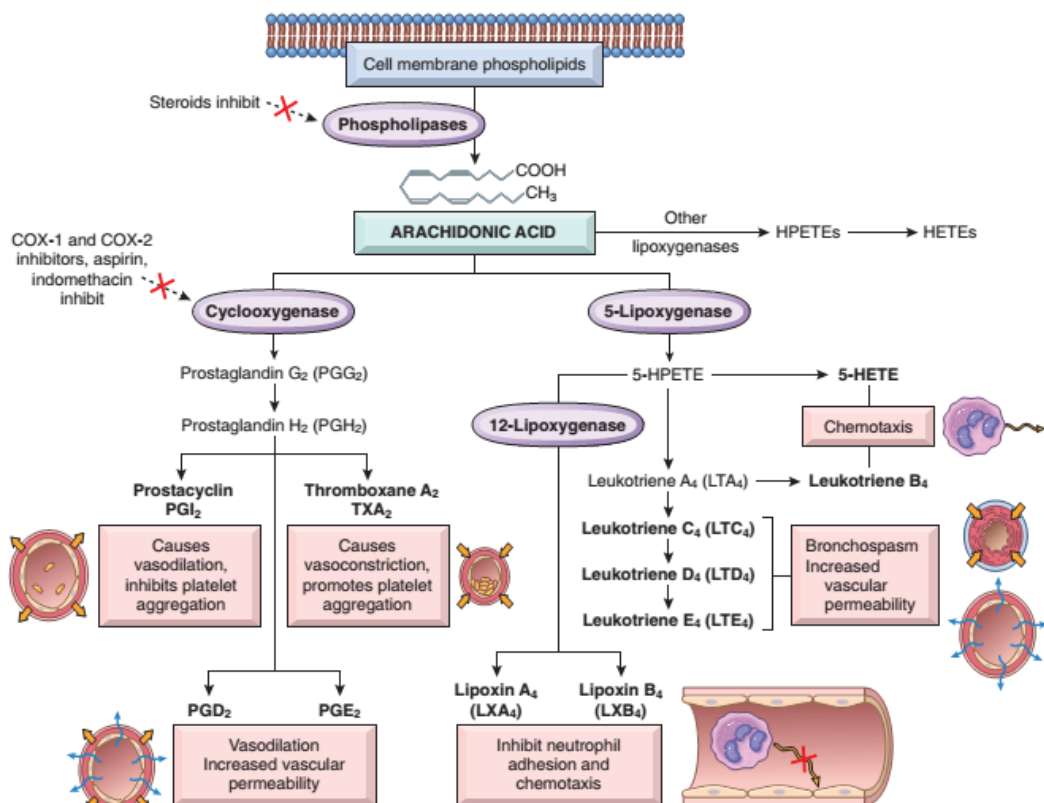
Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari obat lainnya, hal tersebut

mempengaruhi konsentrasi obat yang akan mencapai suatu target obat atau reseptor. Pada mencit diduga terdapat perbedaan pola-pola tersebut. Saat proses absorpsi terjadi di jejunum, diduga terdapat ekstrak etanol daun cocor bebek yang tidak diabsorpsi secara sempurna. Cara pemberian diduga juga mempengaruhi farmakokinetik ekstrak tersebut, yang dalam hal ini pemberiannya diberikan secara per oral dan harus mengalami proses absorpsi terlebih dahulu. Pada pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek diduga terdapat ekstrak yang tidak terikat pada protein reseptor sehingga obat yang didistribusi menjadi lebih sedikit dikarenakan ekstrak yang didistribusi hanya yang berikatan dengan protein plasma dalam darah.<sup>4,5,17,20</sup>

Sedangkan dari segi proses farmakodinamiknya terjadi interaksi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis atau efek samping yang hampir sama. Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu yang sama dapat berubah efeknya secara tidak langsung atau dapat berinteraksi. Interaksi obat bisa menyebabkan terjadinya peningkatan kerja obat, pengurangan kerja obat atau obat sama sekali tidak menimbulkan efek. Hal inilah yang diduga menjadi penyebab terjadinya perbedaan aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis bertingkat yang diberikan secara per oral pada mencit.<sup>4,5,17,20</sup>

Pada penelitian uji aktivitas analgetik ekstrak etanol daun cocor bebek digunakan asam asetat sebagai penginduksi nyeri yang diberikan kepada mencit secara i.p. Asam asetat yang berupa rangsangan kimiawi menyebabkan kerusakan membran sel, sehingga enzim fosfolipase diaktifkan untuk mengubah fosfolipid dalam membran sel menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat selanjutnya mengalami perubahan melalui beberapa jalur, yaitu: (1) siklooksigenase (COX), memperantarai pembentukan prostaglandin dan tromboxan, (2) lipoksigenase, memperantarai pembentukan leukotrin dan lipoksin.<sup>15,18-23</sup>

Enzim COX mempunyai dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berperan dalam pengaturan fungsi normal tubuh termasuk pengaturan sekresi asam lambung. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di dalam jaringan, tetapi dibentuk selama proses peradangan. Sedangkan 5-lipoksigenase, menghasilkan asam 5-hidroperoksieicosatetraenoat (5-HPETE), yang selanjutnya diubah menjadi leukotrien E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) yang mempunyai efek meningkatkan permeabelitas dan bronkospasme. Lipoksin A<sub>4</sub> (LXA<sub>4</sub>) mempunyai efek yaitu vasodilatasi dan menghambat kemotaktik neutrofil (Lihat gambar 32).<sup>13-16,22-24</sup>



**Gambar 32. Mekanisme Penghambatan Nyeri Jalur Fosfolipase, Siklooksigenase dan Lipoksigenase.**<sup>15,18-23</sup>

Kemampuan aktivitas analgetik dari ekstrak etanol daun cocor bebek dalam menghambat pembentukan mediator-mediator inflamasi sangat dipengaruhi oleh kandungan beberapa senyawa metabolit sekunder yaitu

flavonoid, steroid, dan fenol yang diduga berperan sebagai senyawa analgetik.<sup>13-16,22-24</sup>

Senyawa metabolit sekunder yang terdapat di daun cocor bebek yaitu flavonoid yang bekerja sebagai analgetik dengan cara menghambat produksi dari mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin, leukotrien dengan cara menghambat pelepasan asam arakidonat, sehingga memblok kerja dari kedua enzim siklooksigenase dan lipoksigenase. Penghambatan produksi mediator-mediator inflamasi oleh flavonoid diduga hampir sama dengan cara kerja obat antiinflamasi non steroid (AINS), dengan cara menghambat sintesis prostaglandin dengan memblok kerja dari siklooksigenase dan menghambat leukotrien dengan memblok lipoksigenase.<sup>14,20-24</sup>

Kemampuan daun cocor bebek sebagai analgetik tidak lepas dari peran fenol yang menghambat nyeri dengan cara penghambatan *eicosanoid* melalui penghambatan enzim seperti fosfolipase A<sub>2</sub>, siklooksigenase dan lipoksigenase sehingga mengurangi konsentrasi prostaglandin dan leukotrien.<sup>79</sup> Fenol diduga juga dapat menghambat mediator inflamasi lain yaitu nitrid oksida (NO) dan *tumour necrosis factors alpha* (TNF- $\alpha$ ). NO pada reaksi inflamasi merupakan bentuk terinduksi dari NO *synthase* (iNOS) yang mempunyai banyak peran. Sitokin sendiri sebenarnya mempunyai peran pada fase induksi dan fase efektor pada reaksi imunologi. Interleukin 2 (IL-2) dan interleukin 4 (IL-4) berperan pada fase induksi. Sedangkan TNF- $\alpha$  dan interleukin 1 (IL-1) pada fase efektor.<sup>18-22,24,27</sup>

Berbeda dengan steroid yang menimbulkan aktivitas analgetik dengan cara menekan enzim fosfolipase sehingga pembentukan mediator-mediator inflamasi dapat dihambat dan dibuktikan dengan penurunan jumlah geliat hewan coba (Lihat gambar 32).<sup>24-27</sup>

Berdasarkan pemaparan diatas, diduga mekanisme kerja senyawa metabolit sekunder ekstrak daun cocor bebek yaitu melalui penghambatan jalur *eicosanoid* (fosfolipase, lipoksigenase dan siklooksigenase), serta penghambatan jalur NO dan jalur sitokin (TNF- $\alpha$ ).<sup>23,24,26</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. International drug monitoring: the role of national centers. 1972; *Tech Rep Ser WHO*:498.
2. Brunton LL, Parker LK, Blumenthal DK, Buxton O. Goodman & Gilman: manual farmakologi dan terapi. Jakarta 2012; EGC:398.
3. Doucet J, A Jago, et al. Preventable and non-preventable risk factors for adverse drug events related to hospital admissions in the elderly, A prospective study. 2002; *Clinical Drug Investigation* 22(6):385-92.
4. Ondet G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della MC, Bernabei R, Gambassi G. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: result from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). 2002; *Journal of American Geriatrics Society* 50(12):1962-8.
5. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. 1990; *Archives of Internal Medicine* 150:841-5.
6. Christianie M, Setiati S, Trisna Y, Andrajati R. Kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat diruang perawatan penyakit dalam instalasi rawat inap B Rumah Sakit DR. Cipto Mangunkusumo. 2008; *ISSN Majalah Ilmu Kefarmasian* 5(3):138-149.
7. Afzal M, Gupta G, Kazmi I, Rahman M, Afzal O, Alam J, et al. Anti-inflammatory and analgesic potential of A novel from *Bryophyllum pinnatum*. 2012; *Elsevier Journal Fitoterapia* 83:853-858.

8. Tanko Y, Mohammed A, Saleh MIA, Etta E, Bakp IG, Yerima M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of ethanol extract of *Bryophyllum Pinnatum* laboratory animals. 2012; *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (JDMS)* 3:46.
9. Safitri AR. Uji efek analgetik infusa daun cocor bebek (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) terhadap mencit jantan galur Swiss yang diinduksi dengan asam asetat [Skripsi]. Pontianak Fakultas Kedokteran 2013.
10. Anam S, Yusran M, Trisakti A, Ibrahim N. Standarisasi ekstrak etil asetat kayu sanrego. 2013; *Journal of natural science* 2(3):1-8.
11. Biswas SK, Chowdhury A, Das J, Hosen SMZ, Uddin R, Rahaman S. Pharmacological potensial of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae). 2011; *African journal of pharmacy and pharmacology* 5(10):1258-1262.
12. Carlo GD, Mascolo N, Izzo AA. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. 1999; *Departement of experimental Pharmacology* 65:337-353.
13. Ebadi M. Pharmacodynamic basic of herbal medicine. New York Washington 2002; CRC Press: 393.
14. Zulfiker AHM, Rahman MM, Hossain MK, Hamid K, Mazumder MEH, Rana MS. In vivo analgesic activity of ethanolic extracts of two medical plants – *Scoparia dulcis* L. and *Ficus racemosa* Linn. 2010; *Biology and medicine* 2(2):42-48.
15. Dhara AK, Suba V, Sen T, Pal S and Chaudhuri AK. Preliminary studies on the antiinflammatory and analgesic activity of methanolic fraction of the root of *Tragia Involucrate*. 2000; *J. Ethnopharmacol* :72:265-268.
16. Levini JD, Lau W, Kwait G and Goetzl EJ. Leukotrien B4 produces hyperalgesia that is dependent on the polymorph-nuclear leucocytes science. 1984; :743-745.



17. Shikha P, Latha PG, Suja SR, Anuja GI, Shyamal S, Khrisnakumar NM and Rajasekharan. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Barringtonia racemosa* Roxb. Fruits. 2010; *Indian journal of natural products and resources* 1(3): 356-361.
18. Lima GRM, Montenegro CA, Almeida CLF, Athayde-Filho PF, Barbosa-Filho JM and Batista LM. Database survey of anti-inflammatory plants in South America. 2011; *Int. J. Mol. Sci* 12: 2692–2749.
19. Trevillyan JM, Lu YL, Atluru D, Phillips CA, Bjorndahl JM. Differential inhibition of T cell receptor signal transduction and early activation events by selective inhibitor of protein-tyrosine kinase. 1990; *J. Immunol* 145: 3223–3230.
20. Comalada M, Ballester I, Bailon E, Sierra S, Xaus J, Galvez J, de Medina, FS, Zarzuelo A. Inhibition of *pro*-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: Analysis of the structure-activity relationship. 2006; *Biochem. Pharmacol* 72:1010–1021.
21. Puspitasari L. Skrining fitokimia ekstrak etanol 95% kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). 2013; *Jurnal farmasi Udayana* :1-5.
22. Levini JD, Lau W, Kwait G and Goetzl EJ. Leukotrien B<sub>4</sub> produces hyperalgesia that is dependent on the polymorph-nuclear leucocytes science. 1984; :743-5.
23. Shikha P, Latha PG, Suja SR, Anuja GI, Shyamal S, Khrisnakumar NM and Rajasekharan. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Barringtonia racemosa* Roxb. Fruits. 2010; *Indian journal of natural products and resources* 1(3): 356-61.
24. Dhara AK, Suba V, Sen T, Pal S and Chaudhuri AK. Preliminary studies on the antiinflammatory and analgesic activity of methanolic fraction of the root of *Tragia Involucrate*. 2000; *J. Ethnopharmacol* :72:265-8.

25. Nugroho, AE. Farmakologi obat-obat penting dalam pembelajaran ilmu farmasi dan dunia kesehatan. Yogyakarta 2012; Pustaka pelajar: 174-3.
26. Carlo GD, Mascolo N, Izzo AA. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. 1999; Departement of experimental Pharmacology 65:337-53.
27. Ebadi M. Pharmacodynamic basic of herbal medicine. New York Washington 2002; CRC Press: 393.
28. Zulfiker AHM, Rahman MM, Hossain MK, Hamid K, Mazumder MEH, Rana MS. In vivo analgesic activity of ethanolic extracts of two medical plants – *Scoparia dulcis* L. and *Ficus racemosa* Linn. 2010; *Biology and medicine* 2(2):42-8.